

PCT/JP 03/16227
18.12.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 1 2 月 2 5 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 3 7 4 6 9 5
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 7 4 6 9 5]

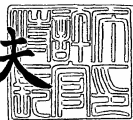
出 願 人 カシオ計算機株式会社
Applicant(s):

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 1 月 6 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 9 1 7 6 (

【書類名】 特許願

【整理番号】 02-0851-00

【提出日】 平成14年12月25日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C12Q 1/68
C12N 15/00

【発明者】

【住所又は居所】 東京都八王子市石川町 2 9 5 1 番地 5 カシオ計算機株式会社 八王子研究所内

【氏名】 小倉 潤

【発明者】

【住所又は居所】 東京都羽村市栄町 3 丁目 2 番 1 号 カシオ計算機株式会社 羽村技術センター内

【氏名】 石田 秀明

【特許出願人】

【識別番号】 000001443

【氏名又は名称】 カシオ計算機株式会社

【代理人】

【識別番号】 100090033

【弁理士】

【氏名又は名称】 荒船 博司

【選任した代理人】

【識別番号】 100093045

【弁理士】

【氏名又は名称】 荒船 良男

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 027188

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学的DNAセンサ、DNA読取装置、DNAの同定方法及び光学的DNAセンサの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】

固体撮像デバイスと、

既知の塩基配列を有し、前記固体撮像デバイスの表面に配列されて固定された複数種のプローブDNA断片と、を備えることを特徴とする光学的DNAセンサ

。

【請求項2】

前記固体撮像デバイスが、基板上に配列された複数の光電変換素子と、前記複数の光電変換素子をまとめて被覆した透明層と、を備え、

前記プローブDNA断片が、前記光電変換素子にそれぞれ対応して、前記透明層上に固定されていることを特徴とする請求項1に記載の光学的DNAセンサ。

【請求項3】

前記固体撮像デバイスが、基板上に配列された複数の光電変換素子と、前記複数の光電変換素子をまとめて被覆した透明層と、を備え、

前記プローブDNA断片が、前記複数の光電変換素子のうち隣り合うA個（Aは2以上の整数である。）の光電変換素子からなる組にそれぞれ対応して、前記透明層上に固定されていることを特徴とする請求項1に記載の光学的DNAセンサ。

【請求項4】

前記光電変換素子が、光の被照射によりキャリアを生成する半導体膜を有した電界効果トランジスタ型の素子であることを特徴とする請求項2又は3に記載の光学的DNAセンサ。

【請求項5】

請求項1から4の何れか一項に記載の光学的DNAセンサを着脱自在とするとともに、前記固体撮像デバイスを駆動する駆動手段を備えることを特徴とするDNA読取装置。

【請求項6】

前記プローブDNA断片に光を照射する光照射手段を具備することを特徴とする請求項5に記載のDNA読取装置。

【請求項7】

前記光照射手段が、前記固体撮像デバイスの複数種のプローブDNA断片が固定された表面と反対の面側に配置されていることを特徴とする請求項6に記載のDNA読取装置。

【請求項8】

プローブDNA断片に結合することができるサンプルDNAに付着される蛍光物質は、前記光照射手段による光によって励起して蛍光を発生し、前記光照射手段による光は、前記蛍光物質で発生した蛍光と比べて前記固体撮像デバイスを励起させない波長域の光であることを特徴とする請求項6又は7に記載のDNA読取装置。

【請求項9】

請求項2から4の何れか一項に記載の光学的DNAセンサを用いてサンプルDNA断片を同定するDNAの同定方法であって、

蛍光物質又は光共鳴散乱物質で標識したサンプルDNA断片を前記透明層上に塗布することによって、前記複数種のプローブDNA断片のうち、前記サンプルDNA断片と相補性を有するDNA断片と結合させる工程と、

前記複数種のプローブDNA断片に励起光を照射する照射工程と、

励起光の被照射により前記複数種のプローブDNA断片から発生した光の強度をそれぞれの前記光電変換素子で検知する検知工程と、

を含むことを特徴とするDNAの同定方法。

【請求項10】

請求項1から4の何れか一項に記載の光学的DNAセンサを製造する製造方法であって、

前記固体撮像デバイスの表面に導電体層を成膜し、

前記導電体層に電圧を印加した状態で前記プローブDNA断片を前記固体撮像デバイスの表面に固定することを特徴とする光学的DNAセンサの製造方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、DNA断片間の相補的相互作用を利用して、DNAの構造を特定するために用いられる光学的DNAセンサ及びその製造方法に関するとともに、前記DNAセンサを用いたDNA読取装置及びDNAの同定方法に関する。

【0002】**【従来の技術】**

近年、医療分野、農業分野等の幅広い分野で生物の遺伝子情報が利用されるようになってきているが、遺伝子の利用に際しては、DNAの構造解明が不可欠である。ここで、DNAは螺旋状によじれあった二本のポリヌクレオチド鎖を有し、それぞれのポリヌクレオチド鎖は4種の塩基（アデニン：A、グアニン：G、シトシン：C、チミン：T）が一次的に並んだヌクレオチド配列を有し、アデニンとチミン、グアニンとシトシンという相補性に基づいて一方のポリヌクレオチド鎖の塩基が他方のポリヌクレオチド鎖の塩基に結合している。

【0003】

DNAの構造解明とは、ヌクレオチド配列を特定することであり、DNAのヌクレオチド配列を特定するためにDNAマイクロアレイ及びその読取装置が開発されている。DNAマイクロアレイ及びその読取装置を用いて次のようにしてサンプルDNAのヌクレオチド配列を特定する。

【0004】

まず、既知のヌクレオチド配列を有した複数種類のプローブDNA断片をスライドガラス等の固体担体に整列固定させたDNAマイクロアレイを準備する。次に、サンプルDNAを一本鎖のDNA断片に変性して、変性したサンプルDNA断片に蛍光物質等を結合させる。

【0005】

次に、サンプルDNA断片をDNAマイクロアレイ上に添加すると、サンプルDNA断片は、ハイブリダイゼーションによってDNAマイクロアレイ上に固定される。つまり、サンプルDNA断片の塩基は、複数種類のプローブDNA断片

のうち相補性を有するDNA断片の塩基と水素結合して、二本鎖が生じる。一方、サンプルDNA断片は、相補性を有しないプローブDNA断片とは結合しない。サンプルDNA断片に蛍光物質でマーキングを施しているため、サンプルDNAと結合したプローブDNA断片が蛍光を発することになる。例えば、TCGGGAAというヌクレオチド配列を有するサンプルDNA断片は、AGCCCTTというヌクレオチド配列を有するプローブDNA断片のみ結合し、そのプローブDNA断片が蛍光を発する。

【0006】

次いで、DNAマイクロアレイを読取装置にセッティングして、読取装置にて解析する。読取装置は、DNAマイクロアレイ上の蛍光強度分布を計測するものである。

【0007】

読取装置は、大きくわけて二種類あり、面状光方式と共焦点レーザ方式（例えば、特許文献1参照。）がある。

面状光方式の読取装置は、励起光をDNAマイクロアレイに面照射し、DNAマイクロアレイをレンズでCCDイメージセンサに結像し、DNAマイクロアレイで発した蛍光をCCDイメージセンサで受光し、DNAマイクロアレイの面内の蛍光強度分布をCCDイメージセンサで計測するようになっている。

【0008】

共焦点レーザ方式の読取装置は、レーザーダイオードから発した光をコリメーターレンズで収束し、レーザ光線をDNAマイクロアレイに対して二次元走査し、レーザ光線の二次元走査と共に顕微鏡及びフォトマルも走査させ、レーザ光線により発した蛍光を顕微鏡を介してフォトマルで受光し、蛍光強度をフォトマルで計測し、二次元走査によってDNAマイクロアレイの面内の蛍光強度分布を計測するようになっている。

【0009】

何れの方式でも、DNAマイクロアレイ上の蛍光強度分布は二次元の画像として出力される。出力された画像内で蛍光強度が大きい部分には、サンプルDNA断片のヌクレオチド配列と相補的なヌクレオチド配列を有したプローブDNA断

片が含まれていることを表している。従って、二次元画像中のどの部分の蛍光強度が大きいかによってサンプルDNA断片のヌクレオチド配列を確定することができる。

【0010】

【特許文献1】

特開平9-23900号公報

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、共焦点レーザ方式の読取装置は、顕微鏡と、レーザ光線及び顕微鏡をDNAマイクロアレイに対して走査する機構とを必要とし、そのため装置全体が大きいという問題がある。面状光方式の読取装置は、DNAマイクロアレイをCCDイメージセンサに結像するレンズを必要とし、同様に装置が大型である。

また、何れの方式でも従来の読取装置は、DNAマイクロアレイ上のプローブDNA断片間でも蛍光強度を検知するため、画像にはDNAマイクロアレイ上であってプローブDNA断片が配置されていない無駄な部分の強度データが含まれてしまう。

また、サンプルDNA断片と結合したプローブDNA断片から発した蛍光の強度は必ずしも大きくない上、CCDイメージセンサやフォトマルがDNAマイクロアレイから離れているため、CCDイメージセンサやフォトマルの感度を高くしなければならない。

【0012】

そこで、本発明の目的は、低感度であっても蛍光を検知することができ、読取装置を小型化することができるようにすることにある。

【0013】

【課題を解決するための手段】

以上の課題を解決するために、請求項1に記載の発明は、例えば図1～図4に示すように、

固体撮像デバイス（例えば、固体撮像デバイス2）と、

既知の塩基配列を有し、前記固体撮像デバイスの表面に配列されて固定された複数種のプロープDNA断片（例えば、スポット60, 60, …）と、を備えることを特徴とする光学的DNAセンサである。

【0014】

請求項1に記載の発明では、固体撮像デバイスの表面に複数種のプロープDNA断片が配列されて固定されているため、レンズや顕微鏡が無くとも固体撮像デバイスで鮮明な像を撮像することができ、更に走査機構が無くとも二次元的な像を撮像することができる。従って、本発明の光学的DNAセンサをDNA読取装置に用いれば、DNA読取装置にレンズ、顕微鏡、走査機構を設けなくても済み、DNA読取装置を従来に比較して小型化することができる。

また、固体撮像デバイスの表面にプロープDNA断片が固定されているため、プロープDNA断片から発した光が殆ど減衰せずに固体撮像デバイスの表面に入射する。従って、固体撮像デバイスの感度が高くなっても済む。

【0015】

請求項2に記載の発明は、例えば図1～図4に示すように、請求項1に記載の光学的DNAセンサにおいて、

前記固体撮像デバイスが、基板（例えば、透明基板17）上に配列された複数の光電変換素子（例えば、DG-Tr20, 20, …）と、前記複数の光電変換素子をまとめて被覆した透明層（例えば、保護絶縁層31及び導電体層32）と、を備え、

前記プロープDNA断片が、前記光電変換素子にそれぞれ対応して、前記透明層上に固定されていることを特徴とする。

【0016】

請求項2に記載の発明では、プロープDNA断片が光電変換素子にそれぞれ対応して透明層に固定されているから、プロープDNA断片間では光強度を検知することができない。従って、固体撮像デバイスで撮像された像はノイズの無い像であり、プロープDNA断片が配置されていない部分の光強度データが含まれていない。

【0017】

請求項3に記載の発明は、例えば図9～図10に示すように、請求項1に記載の光学的DNAセンサにおいて、

前記固体撮像デバイスが、基板（例えば、透明基板17）上に配列された複数の光電変換素子と、前記複数の光電変換素子をまとめて被覆した透明層（例えば、DG-TR20, 20, …）と、を備え、

前記プローブDNA断片が、前記複数の光電変換素子のうち隣り合うA個（Aは2以上の整数である。）の光電変換素子からなる組にそれぞれ対応して、前記透明層上に固定されていることを特徴とする。

【0018】

請求項3に記載の発明では、プローブDNA断片が、A個の光電変換素子からなる組にそれぞれ対応して透明層に固定されているから、プローブDNA断片間では光強度を検知することがない。従って、固体撮像デバイスで撮像された像はノイズの無い像であり、プローブDNA断片が配置されていない部分の光強度データが含まれていない。

また、プローブDNA断片から発する光が弱く、光電変換素子の感度が低くても、一種のプローブDNA断片に対してA個の光電変換素子が対応して、一種のプローブDNA断片から発した光をA個の光電変換素子で受光するから、その光の強度を確実に検知することができる。

【0019】

請求項4に記載の発明は、例えば図4に示すように、請求項2又は3に記載の光学的DNAセンサにおいて、前記光電変換素子が、光の被照射によりキャリアを生成する半導体膜（例えば、半導体膜23）を有した電界効果トランジスタ型の素子であることを特徴とする。

【0020】

請求項4に記載の発明では、光電変換素子が電界効果トランジスタであるため、固体撮像デバイスの各画素に別のトランジスタ等の素子を設けずとも、光電変換素子だけで画素における電気信号のスイッチング等を行える。従って、固体撮像デバイスの構造をシンプルにすることができ、光電変換素子を高密度に配列することができ、プローブDNA断片も高密度に配列することができる。

【0021】

請求項5に記載の発明は、例えば図5に示すように、請求項1から4の何れか一項に記載の光学的DNAセンサを着脱自在とするとともに、前記固体撮像デバイスを駆動する駆動手段（駆動回路10、トップゲートドライバ11、ボトムゲートドライバ12、ドレインドライバ13及び駆動回路10）を備えることを特徴とするDNA読取装置である。

【0022】

請求項6に記載の発明は、例えば図6に示すように、請求項5に記載のDNA読取装置において、前記プローブDNA断片に光を照射する光照射手段（例えば、光照射手段71）を具備することを特徴とする。

【0023】

請求項7に記載の発明は、請求項6に記載のDNA読取装置において、前記光照射手段が、前記固体撮像デバイスの複数種のプローブDNA断片が固定された表面と反対の面側に配置されていることを特徴とする。

【0024】

請求項8に記載の発明は、請求項6又は7に記載のDNA読取装置において、プローブDNA断片に結合することができるサンプルDNAに付着される蛍光物質は、前記光照射手段による光によって励起して蛍光を発生し、前記光照射手段による光は、前記蛍光物質で発生した蛍光と比べて前記固体撮像デバイスを励起させない波長域の光であることを特徴とする。

【0025】

請求項5～8に記載の発明では、駆動手段で固体撮像デバイスを駆動すると、固体撮像デバイスで像を取得することができるが、固体撮像デバイスの表面に複数種のプローブDNA断片が配列されているから、プローブDNA断片が配列されている部分を固体撮像デバイスに結像するためのレンズや顕微鏡をDNA読取装置に設ける必要がない。

【0026】

請求項9に記載の発明は、請求項2から4の何れか一項に記載の光学的DNAセンサを用いてサンプルDNA断片を同定するDNAの同定方法であって、

蛍光物質又は光共鳴散乱物質で標識したサンプルDNA断片を前記透明層上に塗布することによって、前記複数種のプローブDNA断片のうち、前記サンプルDNA断片と相補性を有するDNA断片と結合させる工程と、

前記複数種のプローブDNA断片に励起光を照射する照射工程と、

励起光の被照射により前記複数種のプローブDNA断片から発した光の強度をそれぞれの前記光電変換素子で検知する検知工程と、

を含むことを特徴とする。

【0027】

請求項9に記載の発明では、固体撮像デバイスの表面にプローブDNAが固定されているため、プローブDNA断片から発した光が殆ど減衰せずに光電変換素子に入射する。従って、光電変換素子の感度が高くなくても、相補性を有したDNA断片から発した光の強度と、相補性を有しないDNA断片から発した光の強度との差を認識することができる。

【0028】

請求項10に記載の発明は、請求項1から4の何れか一項に記載の光学的DNAセンサを製造する製造方法であって、

前記固体撮像デバイスの表面に導電体層を成膜し、

前記導電体層に電圧を印加した状態で前記プローブDNA断片を前記固体撮像デバイスの表面に固定することを特徴とする。

【0029】

請求項10に記載の発明では、固体撮像デバイスの表面に成膜された導電体層に電圧を印加すると、静電気によってプローブDNA断片が固体撮像デバイスの表面に引き寄せられて、プローブDNA断片を固体撮像デバイスの表面に固定しやすくなる。

【0030】

【発明の実施の形態】

以下に、図面を用いて本発明の具体的な態様について説明する。ただし、発明の範囲を図示例に限定するものではない。

【0031】

〔第一の実施の形態〕

図1は、本発明が適用された光学的DNAセンサを示した斜視図であり、図2は、この光学的DNAセンサの平面図であり、図3は、図2のI-I破断線で破断して矢印方向に見て示した断面図である。

【0032】

光学的DNAセンサ1は、固体撮像デバイス2と、固体撮像デバイス2の表面に配列されて固定されたスポット60、60、…と、を備え、固体撮像デバイス2の各画素に一つのスポット60が対応している。

【0033】

まず、固体撮像デバイス2について説明する。固体撮像デバイス2は、略平板状の透明基板17と、透明基板17の一方の面上にn行m列（n、mともに正の整数である。）のマトリクス状に配列された複数のダブルゲート型電界効果トランジスタ（以下、DG-Trという。）20、20、…と、DG-Tr20、20、…をまとめて被覆する保護絶縁層31と、保護絶縁層31上に成膜された導電体層32と、を備える。保護絶縁層31及び導電体層32が透明層である。

【0034】

透明基板17は、光に対して透過性（以下、単に透光性という。）を有するとともに絶縁性を有し、石英ガラス等といったガラス基板又はポリカーボネート等といったプラスチック基板である。この透明基板17が、固体撮像デバイス2の裏面を成している。なお、透光性を有した透明基板17の代わりに、遮光性を有した基板であっても良い。

【0035】

DG-Tr20について説明する。図4（a）は一つのDG-Tr20を示した平面図であり、図4（b）は、図4（a）のII-II破断線で破断して矢印方向に見て示した断面図である。

それぞれのDG-Tr20は、画素となる光電変換素子である。それぞれのDG-Tr20は、透明基板17上に形成されたボトムゲート電極21と、ボトムゲート電極21上に形成されたボトムゲート絶縁膜22と、ボトムゲート電極21との間にボトムゲート絶縁膜22を挟むとともにボトムゲート電極21に対向

した半導体膜 23 と、半導体膜 23 の中央部に形成されたチャネル保護膜 24 と、半導体膜 23 の両端部に互いに離間して形成された不純物半導体膜 25、26 と、不純物半導体膜 25 上に形成されたソース電極 27 と、不純物半導体膜 26 上に形成されたドレイン電極 28 と、ソース電極 27 及びドレイン電極 28 上に形成されたトップゲート絶縁膜 29 と、トップゲート絶縁膜 29 及びチャネル保護膜 24 を半導体膜 23 との間に挟むとともに半導体膜 23 に対向したトップゲート電極 30 と、を具備する。

【0036】

透明基板 17 上には、ボトムゲート電極 21 が DG- Tr 20 ごとに形成されている。また、透明基板 17 上には横方向に延在する n 本のボトムゲートライン 41、41、…が形成されており、横方向に配列された同一行の各 DG- Tr 20 のボトムゲート電極 21 は共通のボトムゲートライン 41 と一体となって形成されている。ボトムゲート電極 21 及びボトムゲートライン 41 は、導電性及び遮光性を有し、例えばクロム、クロム合金、アルミ若しくはアルミ合金又はこれらの合金からなる。

【0037】

ボトムゲート電極 21 及びボトムゲートライン 41 上には、全ての DG- Tr 20、20、…に共通したボトムゲート絶縁膜 22 が形成されている。ボトムゲート絶縁膜 22 は、絶縁性及び透光性を有し、例えば窒化シリコン (SiN) 又は酸化シリコン (SiO_2) からなる。

【0038】

ボトムゲート絶縁膜 22 上には、半導体膜 23 が DG- Tr 20 ごとに形成されている。半導体膜 23 は、平面視して略矩形状を呈しており、紫外線（波長域が 400 nm 未満）を受光しても十分に励起されず、より長波長の可視光（400 nm 以上）を受光すると十分励起して光量に応じた量の電子-正孔対を生成するアモルファスシリコン又はポリシリコンで形成された層である。半導体膜 23 上には、チャネル保護膜 24 が形成されている。チャネル保護膜 24 は、パターニングに用いられるエッチャントから半導体膜 23 の界面を保護する機能を有し、絶縁性及び透光性を有し、例えば窒化シリコン又は酸化シリコンからなる。半

導体膜 23 に光が入射すると、入射した光量に従った量の電子-正孔対がチャネル保護膜 24 と半導体膜 23 との界面付近を中心に発生するようになっている。この場合、半導体膜 23 側にはキャリアとして正孔が発生し、チャネル保護膜 24 側には電子が発生する。

【0039】

半導体膜 23 の一端部上には、不純物半導体膜 25 が一部チャネル保護膜 24 に重なるようにして形成されており、半導体膜 23 の他端部上には、不純物半導体膜 26 が一部チャネル保護膜 24 に重なるようにして形成されている。不純物半導体膜 25, 26 は、DG-TR20 ごとにパターニングされている。不純物半導体膜 25, 26 は、n 型の不純物イオンを含むアモルファスシリコン (n⁺シリコン) からなる。

【0040】

不純物半導体膜 25 上には、DG-TR20 ごとにパターニングされたソース電極 27 が形成されている。不純物半導体膜 26 上には、DG-TR20 ごとにパターニングされたドレイン電極 28 が形成されている。また、縦方向に延在する m 本のソースライン 42, 42, ... 及びドレインライン 43, 43, ... がボトムゲート絶縁膜 22 上に形成されており、縦方向に配列された同一列の各 DG-TR20 のソース電極 27 は共通のソースライン 42 と一体に形成されており、縦方向に配列された同一列の各 DG-TR20 のドレイン電極 28 は共通のドレインライン 43 と一体に形成されている。ソース電極 27、ドレイン電極 28、ソースライン 42 及びドレインライン 43 は、導電性及び遮光性を有しており、例えばクロム、クロム合金、アルミ若しくはアルミ合金又はこれらの合金からなる。

【0041】

全ての DG-TR20, 20, ... のチャネル保護膜 24、ソース電極 27 及びドレイン電極 28 並びにソースライン 42, 42, ... 及びドレインライン 43, 43, ... 上には、全ての DG-TR20, 20, ... に共通したトップゲート絶縁膜 29 が形成されている。トップゲート絶縁膜 29 は、絶縁性及び透光性を有し、例えば窒化シリコン又は酸化シリコンからなる。

【0042】

トップゲート絶縁膜29上には、DG-Tr20ごとにパターンニングされたトップゲート電極30が形成されている。また、トップゲート絶縁膜29上には横方向に延在するn本のトップゲートライン44が形成されており、横方向に配列された同一行の各DG-Tr20のトップゲート電極30は共通のトップゲートライン44と一体に形成されている。トップゲート電極30及びトップゲートライン44は、導電性及び透光性を有し、例えば、酸化インジウム、酸化亜鉛若しくは酸化スズ又はこれらのうちの少なくとも一つを含む混合物（例えば、錫ドーパ酸化インジウム（ITO）、亜鉛ドーパ酸化インジウム）で形成されている。

以上のように構成されたDG-Tr20は、半導体膜23を受光部とした光電変換素子である。

【0043】

全てのDG-Tr20, 20, …のトップゲート電極30及びトップゲートライン44, 44, …上には、共通の保護絶縁層31がトップゲート電極30及びトップゲートライン44に被覆するように形成されている。保護絶縁層31は、絶縁性及び透光性を有し、窒化シリコン又は酸化シリコンからなる。

【0044】

保護絶縁層31上には、導電体層32が一面に形成されている。導電体層32は、導電性及び透光性を有し、例えば、酸化インジウム、酸化亜鉛若しくは酸化スズ又はこれらのうちの少なくとも一つを含む混合物で形成されている。

【0045】

導電体層32上には、オーバーコート層33が一面に形成されている。このオーバーコート層33は、透光性を有し、導電体層32を保護したり、スポット60, 60, …を固体撮像デバイス2の表面に固定したりするものである。

【0046】

次に、スポット60について説明する。図1～図3に示すように、複数種のスポット60, 60, …が互いに離間して、n行m列のマトリクス状となってオーバーコート層33上に配列されている。一つのスポット60は一本鎖プローブDNA断片61が多数集まった群集であり、一つのスポット60に含まれる多数の

一本鎖ブローブDNA断片61は互いに同じヌクレオチド配列を有する。また、一本鎖ブローブDNA断片61のヌクレオチド配列は、スポット60ごとに異なる配列となっている。何れのスポット60のヌクレオチド配列も、塩基配列が既知のものである。

【0047】

以上のようなスポット60, 60, ...がそれぞれDG-Tr20, 20, ...に対応して配列されている。つまり、図2及び図4に主に示すように固体撮像デバイス2を平面視した場合、一つのDG-Tr20に一つのスポット60が重なっており、特にDG-Tr20の半導体膜23が一つのスポット60に重なっている。

【0048】

スポット60, 60, ...を固体撮像デバイス2の表面に固定する方法としては、予め調製したブローブDNA断片61を、ポリ陽イオン（ポリーレーリシン、ポリエチレンジイミン等）で表面処理した固体撮像デバイス2の表面に分注装置を用いて点着して、DNAの荷電を利用して固体撮像デバイス2の表面に静電結合させる方法が適用される。

その他の固定方法として、アミノ基、アルデヒド基、エポキシ基等を有するシランカップリング剤を用いる方法も利用されている。この場合には、アミノ基、アルデヒド基等は、共有結合により固体撮像デバイス2の表面に導入されるため、ポリ陽イオンによる場合と比較して安定に固体撮像デバイス2の表面に存在する。

その他の固定方法として、反応活性基を導入したオリゴヌクレオチドを合成し、表面処理した固体撮像デバイス2の表面に該オリゴヌクレオチドを点着し、共有結合させる方法もある。

【0049】

次に、以上のように構成された光学的DNAセンサ1を用いたDNA読取装置について、図5及び図6を用いて説明する。

【0050】

図5及び図6に示すように、DNA読取装置70は、表示装置3と、全体の制

御を司る演算処理装置 4 と、光学的 DNA センサ 1 の表面に近接場による蛍光体励起光を面状に照射するための光照射手段 7 1 と、光学的 DNA センサ 1 を駆動して画像を取得するための駆動手段（トップゲートドライバ 1 1、ボトムゲートドライバ 1 2、ドレインドライバ 1 3 及び駆動回路 1 0 から構成される。）と、を備える。

【0051】

光照射手段 7 1 は、例えば、半導体膜 2 3 を十分に励起する波長域を含まず且つ後述する蛍光物質を十分励起する波長域の蛍光体励起光（主に紫外線）を発する光源と、光源から発した蛍光体励起光を全反射することによって全反射面から外部に向けて近接場による蛍光体励起光を発するプリズム又は帯状の光ファイバ束と、を備える。光学的 DNA センサ 1 は DNA 読取装置 7 0 に対して着脱自在となっており、DNA 読取装置 7 0 に装着された光学的 DNA センサ 1 の固体撮像デバイス 2 の表面が蛍光体励起光の出射面 7 1 a（全反射面）に近接して対向するようになっている。光学的 DNA センサ 1 が光照射手段 7 1 の出射面 7 1 a に対向した場合、出射面から面放射した近接場による蛍光体励起光が固体撮像デバイス 2 の表面に均等に照射されるようになっている。上記光学的 DNA センサ 1 の固体撮像デバイス 2 は、出射面 7 1 から出射した蛍光体励起光に対して感度を示さないとともに励起せず、蛍光体励起光の被照射により蛍光物質から発した蛍光（主に可視光）に対して感度を示すとともに励起する。

【0052】

また、光学的 DNA センサ 1 が DNA 読取装置 7 0 に装着された場合、光学的 DNA センサ 1 のトップゲートライン 4 4、4 4、…がトップゲートドライバ 1 1 の端子にそれぞれ接続されるようになっている。同様に、光学的 DNA センサ 1 のボトムゲートライン 4 1、4 1、…がボトムゲートドライバ 1 2 の端子に接続されるようになっており、光学的 DNA センサ 1 のドレインライン 4 3、4 3、…がドレインドライバ 1 3 の端子にそれぞれ接続されるようになっている。また、光学的 DNA センサ 1 が DNA 読取装置 7 0 に装着された場合、光学的 DNA センサ 1 のソースライン 4 2、4 2、…が一定電圧源に接続され、この例では接地されるようになっている。

【0053】

トップゲートドライバ11は、シフトレジスタである。つまり、トップゲートドライバ11は、駆動回路10から制御信号Tcntを入力することによって、1行目のトップゲートライン44からn行目のトップゲートライン44の順に（n行目に達したら必要に応じて1行目に戻る。）リセットパルス（図8に図示）を出力するようになっている。リセットパルスのレベルは+5[V]のハイレベルである。一方、トップゲートドライバ11は、リセットパルスを出力しない時にローレベルの-20[V]の電位をそれぞれのトップゲートライン44に印加するようになっている。

【0054】

ボトムゲートドライバ12は、シフトレジスタである。つまり、一行目のボトムゲートライン41からn行目のボトムゲートライン41の順に（n行目に達したら必要に応じて1行目に戻る。）リードパルス（図8に図示）を出力するようになっている。リードパルスのレベルは+10[V]のハイレベルであり、リードパルスが出力されていない時のレベルは±0[V]のローレベルである。

【0055】

トップゲートドライバ11がi行目（iは1～nの何れかの整数。）のトップゲートライン44にリセットパルスを出力した後にキャリア蓄積期間を経てボトムゲートドライバ12がi行目のボトムゲートライン41にリードパルスを出力するように、トップゲートドライバ11及びボトムゲートドライバ12は出力信号をシフトするようになっている。つまり、各行では、リードパルスが出力されるタイミングは、リセットパルスが出力されるタイミングより遅れている。また、i行目（iは、1～nの何れかである。）のトップゲートライン44へのリセットパルスの入力が始動してから、i行目のボトムゲートライン41へのリードパルスの入力が終了するまでの期間は、i行目の選択期間である。リセットパルスのレベルは+5[V]のハイレベルであり、リセットパルスが出力されていない時のレベルは-20[V]のローレベルである。

【0056】

ドレインドライバ13は、それぞれの行の選択期間において、リセットパルス

が出力されてからリードパルスが出力されるまでの間に、全てのドレインライン 43, 43, ... にプリチャージパルス (図 8 に図示) を出力するようになっている。プリチャージパルスのレベルは +10 [V] のハイレベルであり、プリチャージパルスが出力されていない時のレベルは ±0 [V] のローレベルである。また、ドレインドライバ 13 は、プリチャージパルスの出力後にドレインライン 43, 43, ... の電圧を増幅して、駆動回路 10 に出力するようになっている。

【0057】

駆動回路 10 は、演算処理装置 4 に駆動されることによって、ボトムゲートドライバ 12、トップゲートドライバ 11、ドレインドライバ 13 それぞれに制御信号 Bcnt、Tcnt、Dcnt を出力することでボトムゲートドライバ 12、トップゲートドライバ 11、ドレインドライバ 13 に適宜パルスを出力させるようになっている。更に、駆動回路 10 は、リードパルスが出力されてから所定時間経過後のドレインライン 43, 43, ... の電圧を検出することによって、又はリードパルスが出力されてからドレインライン 43, 43, ... の電圧が所定閾値電圧に至るまでの時間を検出することによって、画像を取得し、その画像を演算処理装置 4 に出力するようになっている。演算処理装置 4 は、駆動回路 10 から入力した画像を表示装置 3 に表示させるようになっている。

【0058】

以上のように、固体撮像デバイス 2 の表面にスポット 60, 60, ... が配列されているため、DNA 読取装置 70 にはレンズ・顕微鏡といった光学系を設けずとも、固体撮像デバイス 2 で鮮明な像を撮像することができる。従って、DNA 読取装置 70 を小型化することができる。

【0059】

次に、光学的 DNA センサ 1 の製造方法について説明する。

まず、一枚の透明基板に複数の固体撮像デバイス 2 を同時に製造する。一つの固体撮像デバイス 2 の製造方法は以下のようになる。

即ち、スパッタ、蒸着といった PVD 法又は CVD 法により導電体層を透明基板 17 上に成膜した後、フォトリソグラフィ法といったマスク工程を行い、エッチング法等により導電体層を形状加工する形状加工工程を行うことによって、

それぞれのDG-Tr 20のボトムゲート電極21並びにボトムゲートライン41, 41, ...をパターニングする。

【0060】

次いで、透明基板17のほぼ全面にわたって窒化シリコン又は酸化シリコンからなるボトムゲート絶縁膜22を成膜し、更にボトムゲート絶縁膜22上の全面にわたって半導体膜23となる半導体層を成膜し、半導体層上の全面にわたってチャネル保護膜24となる窒化シリコン又は酸化シリコンからなる絶縁層を成膜する。次いで、絶縁層にマスクをし、絶縁層を形状加工することによって、DG-Tr 20ごとにチャネル保護膜24をパターニングし、その後 n 型不純物を含有したアモルファスシリコン層を形成する。そして、このアモルファスシリコン層にマスクをし、アモルファスシリコン層を形状加工することによって、不純物半導体膜25, 26をDG-Tr 20ごとにパターニングするとともに下方の半導体膜23をDG-Tr 20ごとにパターニングする。

【0061】

次いで、導電体層を全面に成膜し、導電体層にマスクをして、導電体層を形状加工することによって、ドレイン電極28及びソース電極27をDG-Tr 20ごとにパターニングするとともにドレインライン43, 43, ...及びソースライン42, 42, ...をパターニングする。

【0062】

次いで、ドレイン電極28及びソース電極27等が形成されたボトムゲート絶縁膜22の全面にトップゲート絶縁膜29を成膜する。次いで、トップゲート絶縁膜29上の全面にITOといった透明な導電体層を成膜し、透明な導電体層にマスクをし、透明な導電体層を形状加工することによって、DG-Tr 20ごとにトップゲート電極30をパターニングするとともにトップゲートライン44, 44, ...をトップゲート電極30と一体形成する。

【0063】

次いで、トップゲート電極30及びトップゲートライン44が形成されたボトムゲート絶縁膜22上の全面に、保護絶縁層31を成膜する。次いで、保護絶縁層31上の全面に導電体層32を成膜する。

【0064】

以上の各工程をそれぞれの固体撮像デバイス2について同時に行うことによって、図7に示すように一枚の透明基板17に複数の固体撮像デバイス2, 2, ...を同時に製造する。以下では、一枚の透明基板17に複数の固体撮像デバイス2, 2, ...が製造されたものをマザー基板35という。

【0065】

次いで、マザー基板35の表面(導電体層32)であってマザー基板35の四隅のうちの少なくとも一つに印を付す。図7では、三つの角に刻印35aを付している。そして、マザー基板35の表面に化学処理を施して、例えばポリ陽イオン(ポリ-L-リシン、ポリエチレンイミン等)又はシランカップリング剤からなるオーバーコート層33をマザー基板35の表面に成膜する。

【0066】

一方、既知のヌクレオチド配列を有したDNA断片61を複数種生成し(各種のDNA断片61のヌクレオチド配列は互いに異なっている。)、各種のDNA断片61を溶媒で分散又は溶解して、複数種の試料溶液を調製する。調製した複数種の試料溶液を分注装置の複数のピペットにそれぞれセッティングする。また、マザー基板35を分注装置の載置台にセッティングする。この分注装置では、複数のピペットが載置台上で水平面内に移動し、更に、下降することによって試料溶液を点着するようになっている。

【0067】

次いで、マザー基板35の表層に成膜された導電体層32に正電圧を印加した状態で、分注装置によって複数種の試料溶液をピペットからマザー基板35に点着する。この際、各種の試料溶液を各固体撮像デバイス2に振り分け、一つの固体撮像デバイス2につき互いに異なる複数種の試料溶液を点着する。このとき、一つのDG-Tr20に対して種類の試料溶液を平面視して重ねるようにして点着する。アデニン、グアニン、シトシン、チミンの4種の塩基で構成されるヌクレオチド鎖は、塩基と結合している糖がリン酸ジエステル結合しているので全体として負極性なため、導電体層32に印加された正電圧により、プローブDNA断片61が吸引されるから、プローブDNA断片61がオーバーコート層33

に静電結合して固定しやすくなる。なお、分注装置でマザー基板35の刻印35aを読み取ることによって点着位置を調整し、位置精度良く各DGT20上に試料溶液を点着するようになっている。

【0068】

次いで、マザー基板35を固体撮像デバイス2ごとに切断することによって、複数の光学的DNAセンサ1が完成する。

【0069】

光学的DNAセンサ1及びDNA読取装置70を用いたDNAの同定方法について説明する。

まず、検体からDNAを採取して、採取したDNAを一本鎖DNA断片に変性し、DNA断片に蛍光物質又は光共鳴散乱物質を結合させ、DNA断片を蛍光物質又は光共鳴散乱物質で標識する。蛍光物質としては、例えばCyDyeのCy2（アマシャム社製）がある。得られたDNA断片は、溶液中に含まれている。以下では、このDNA断片をサンプルDNA断片という。蛍光物質又は光共鳴散乱物質は、DNA読取装置70の光照射手段71から出射される蛍光体励起光の波長で励起されるものを選択する。蛍光物質又は光共鳴散乱物質は蛍光体励起光を吸収することによって励起されることによって可視光を発するが、蛍光体励起光の波長域は半導体膜23を励起する可視光の波長域とできるだけ異なるのが望ましく、可視光の波長域は光学的DNAセンサ1の半導体膜23にキャリアを十分に発生させる波長域が望ましい。

【0070】

次いで、サンプルDNA断片を含有した溶液を光学的DNAセンサ1の表面に塗布する。サンプルDNA断片は、ハイブリダイゼーションによってスポット60, 60, …のうち相補性を有するプローブDNA断片61と結合し、相補性を有しないプローブ断片とは結合しない。光学的DNAセンサ1に塗布されたサンプルDNA断片のうちハイブリダイゼーションしなかったものは洗い流す。

【0071】

次いで、光学的DNAセンサ1をDNA読取装置70にセッティングすると、トップゲートライン44, 44, …がトップゲートドライバ11の端子にそれぞれ

れ接続され、ボトムゲートライン41, 41, …がボトムゲートドライバ12の端子に接続され、ドレインライン43, 43, …がドレインドライバ13の端子にそれぞれ接続される。

【0072】

次いで、光照射手段71が点灯し、光学的DNAセンサ1の表面に蛍光体励起光が面状に照射することによってDNA読取装置70の読み取りが開始される。これによって、スポット60, 60, …のプロープDNA断片61及びプロープDNA断片61と結合したサンプルDNA断片の組では、サンプルDNA断片に付着した蛍光物質から蛍光（主に可視光）を発生し、サンプルDNA断片と結合しなかったプロープDNA断片61は蛍光を発生しない。そのため、サンプルDNA断片と結合したプロープDNA断片61を含むスポット60に対応したDG-Tr20には高強度の蛍光が入射し、サンプルDNA断片と結合していないプロープDNA断片61からなるスポット60に対応したDG-Tr20には殆ど蛍光が入射しない。固体撮像デバイス2の表面にスポット60, 60, …のプロープDNA断片61が固定されているため、サンプルDNA断片と結合したスポット60から発生した蛍光はあまり減衰せずに、そのスポット60に対応したDG-Tr20に入射して電子-正孔対を発生させる。従って、DG-Tr20, 20, …の感度が低くても、十分に強度を検知することができる。

なお、サンプルDNA断片に光共鳴散乱物質を結合した場合、スポット60, 60, …のうちサンプルDNA断片と結合したものは共鳴により高い強度の光を発生し、サンプルDNA断片と結合しなかったものは低い強度の光を発生する。

【0073】

そして、DNA読取装置70は、光学的DNAセンサ1を駆動することによって、光学的DNAセンサ1がそれぞれのDG-Tr20で蛍光強度又は蛍光の光量を検知し、光学的DNAセンサ1上の光強度分布を二次元の画像データとして取得する。互いに隣接するDG-Tr20, 20間距離は最低でも10 μ m以上あり、DG-Tr20の半導体層23からDNA断片の一对までの距離は6000nm程度あり、またプロープDNA断片61及びサンプルDNA断片の一对にはそれぞれ塩基が1000個配列していてもDNA断片の一对の螺旋の直線距離

は340nm程度であるので、プローブDNA断片61及びサンプルDNA断片の一对が固体撮像デバイス2の表面に立っていても寝ていても、DNA断片の一对に最も近接するDG-Tr20に隣接するDG-Tr20にまで当該DNA断片の一对からの蛍光が電子-正孔対を十分生成するほど入射されることはない。換言すればDG-Tr20, 20, ...は互いに十分離間しているので、DG-Tr20, 20, ...にそれぞれ対応してスポット60, 60, ...を配置させても、1000nm以下のDNA断片の長さであれば、DNA断片の一对が隣のDG-Tr20を十分励起する程度の蛍光を発することなく、また各DG-Tr20に各スポット60を対応させることでDG-Tr20の数だけの塩基配列の種類を一度に同定することが可能となる。

【0074】

DNA読取装置70の画像取得動作は以下になる。

即ち、駆動回路10がトップゲートドライバ11に制御信号Tcntを出力し、トップゲートドライバ11が1行目のトップゲートライン44からn行目のトップゲートライン44へと順次リセットパルスを出力する。また、駆動回路10がボトムゲートドライバ12に制御信号Bcntを出力し、ボトムゲートドライバ12が1行目のボトムゲートライン41からn行目のボトムゲートライン41へと順次リードパルスを出力する。また、駆動回路10が制御信号Dcntをドレインドライバ13に出力し、ドレインドライバ13が各行でリセットパルスが出力されているリセット期間と各行でリードパルスが出力されている期間との間に、プリチャージパルスを全てのドレインライン43, 43, ...に出力する。

【0075】

i行目の各DG-Tr20の動作について詳細に説明する。図8に示すように、トップゲートドライバ11がi行目のトップゲートライン44にリセットパルスを出力すると、i行目のトップゲートライン44がハイレベルになる。i行目のトップゲートライン44がハイレベルになっている間（この期間をリセット期間という。）、i行目の各DG-Tr20では、半導体膜23とチャネル保護膜24との界面近傍に蓄積されたキャリア（ここでは、正孔である。）が、トップゲート電極30の電圧により反発して吐出される。

【0076】

次いで、トップゲートドライバ11がi行目のトップゲートライン44にリセットパルスを出力することを終了する。DG-Tr20の半導体膜23には、最も近接するスポット60のプロープDNA断片61及びサンプルDNA断片の一对に含まれる蛍光物質からの蛍光が入射されており、i行目のトップゲートライン44のリセットパルスが終了してから、i行目のボトムゲートライン41にリードパルスが出力されるまでの間（この期間をキャリア蓄積期間という。）、半導体膜23内で、この蛍光の光量に従った量の電子-正孔対が生成され、そのうちの正孔がトップゲート電極30の電界により半導体膜23とチャネル保護膜24との界面近傍に蓄積される。

【0077】

次いで、キャリア蓄積期間中に、ドレインドライバ13が全てのドレインライン43, 43, …にプリチャージパルスを出力する。プリチャージパルスが出力されている間（プリチャージ期間という。）では、i行目の各DG-Tr20においては、トップゲート電極30に印加されている電位が-20[V]であり、ボトムゲート電極21に印加されている電位が±0[V]であるため、たとえ半導体膜23とチャネル保護膜24との界面近傍に蓄積された正孔の電荷だけではゲートソース間電位が低いので半導体膜23にはチャネルが形成されず、ドレイン電極28とソース電極27との間に電流は流れない。プリチャージ期間において、ドレイン電極28とソース電極27との間に電流が流れないため、ドレインライン43, 43, …に出力されたプリチャージパルスによってi行目の各DG-Tr20のドレイン電極28に電荷がチャージされる。

【0078】

次いで、ドレインドライバ13がプリチャージパルスの出力を終了するとともに、ボトムゲートドライバ12がi行目のボトムゲートライン41にリードパルスを出力する。ボトムゲートドライバ12がi行目のボトムゲートライン41にリードパルスを出している間（この期間を、リード期間という。）では、i行目の各DG-Tr20のボトムゲート電極21に+10[V]の電位が印加されているため、i行目の各DG-Tr20がオン状態になる。

【0079】

リード期間においては、キャリア蓄積期間において蓄積されたキャリアがトップゲート電極30とボトムゲート電極21との間の電圧を緩和するように働くため、ボトムゲート電極21とトップゲート電極30との間の電圧により半導体膜23にチャネルが形成されて、ドレイン電極28からソース電極27に電流が流れるようになる。従って、リード期間では、ドレインライン43、43、…の電圧は、ドレイン-ソース間電流によって時間の経過とともに徐々に低下する傾向を示す。

【0080】

ここで、キャリア蓄積期間において半導体膜23に入射した蛍光の光量が多くなるにつれて、蓄積されるキャリアも多くなり、蓄積されるキャリアが多くなるにつれて、リード期間においてドレイン電極28からソース電極27に流れる電流のレベルも大きくなる。従って、リード期間におけるドレインライン43、43、…の電圧の変化傾向は、キャリア蓄積期間で半導体膜23に入射した光量に深く関連する。そして、駆動回路10が、 i 行目のリード期間から次の $(i+1)$ 行目のプリチャージ期間までの間に、ドレインドライバ13を介して、リード期間が開始してから所定の時間経過後のドレインライン43、43、…の電圧を検出する。これにより、光の強度に換算される。なお、駆動回路10が、 i 行目のリード期間から次の $(i+1)$ 行目のプリチャージ期間までの間に、ドレインドライバ13を介して、所定の閾値電圧に至るまでの時間を検出しても良い。この場合でも、光の強度に換算される。また、図8では、トップゲートドライバ11の $(i+1)$ 行目のリセットパルスの立ち上がり時期は、ボトムゲートドライバ12の i 行目のリードパルスが立ち下がってからであるが、これに限らず、トップゲートドライバ11の $(i+1)$ 行目のリセットパルスの立ち上がり時期は、トップゲートドライバ11の i 行目のリセットパルスの立ち下がり直後からボトムゲートドライバ12の i 行目のリードパルスの立ち下がりまでの間であってもよい。ただし、 $(i+1)$ 行目のDGT20のためにドレインライン43、43、…に出力されたプリチャージパルスの出力は、ボトムゲートドライバ12の i 行目のリードパルスの立ち下がり以降になるように設定されている。

【0081】

上述した一連の画像読み取り動作を1サイクルとして、全ての行の各DG-Tr20にも同等の処理手順を繰り返すことにより、光学的DNAセンサ1上の光の強度分布が画像として取得される。そして、光強度分布を表した画像は、駆動回路10から演算処理装置4へ出力される。演算処理装置4は、光強度分布を表した画像を表示装置3に表示させる。表示された画像中のどの部分の光強度が大きいかによってサンプルDNA断片のヌクレオチド配列を特定する。

【0082】

なお、キャリア蓄積期間の長さを調節すれば、光学的DNAセンサ1のDG-Tr20の感度を調節することができる。例えば、キャリア蓄積期間を長くすれば、ハイブリダイゼーションしたスポット60から発した光の強度が弱い場合でも、生成される電子-正孔対の時間が長くなるのでそれに応じて蓄積される正孔の量も増えるため、ハイブリダイゼーションしたスポット60の光を検知することができる。

【0083】

〔第二の実施形態〕

図9は、第二実施形態における光学的DNAセンサ100を示した平面図であり、図10は、図9のIII-III破断線で破断して矢印方向に見て示した断面図である。

第一実施形態の光学的DNAセンサ1では、一つのスポット60に対して一つのDG-Tr20が対応しているのに対して、第二実施形態の光学的DNAセンサ100では、一つのスポット60に対して四つのDG-Tr20に対応して固体撮像デバイス2の表面に固定されている。つまり、第二実施形態の光学的DNAセンサ100では、縦横に隣り合った四つのDG-Tr20が一つの組を成し、一つの組に対して一つのスポット60が対応しており、平面視して一つのスポット60に四つのDG-Tr20が重なっている。また、隣り合うスポット60は、互いに離れている。

光学的DNAセンサ100のその他の構成要素は、第一実施形態の光学的DNAセンサ1と同様であり、光学的DNAセンサ100の詳細な説明を省略する。

また、この光学的DNAセンサ100も光学的DNAセンサ1と同様にDNA読取装置70に用いることができ、DNAの同定の方法も一つのスポット60から発した光を対応した四つのDG-Tr20で受光することを除いては第一実施形態の場合と同様である。更に、光学的DNAセンサ100の製造方法も、四つのDG-Tr20に対して一つのスポット60を固定することを除いては第一実施形態の場合と同様である。

【0084】

なお、四つのDG-Tr20に限らず、縦又は横に隣り合う二つのDG-Tr20に対して一つのスポット60が対応していても良いし、縦又は横に隣り合う三つのDG-Tr20に対して一つのスポット60が対応していても良いし、その他五つ以上のDG-Tr20に対して一つのスポットが対応していても良い。但し、面内のどのスポット60も、対応するDG-Tr20の数は同じである。何れの場合でも、一つのスポット60に対応するDG-Tr20の数をAとし（Aは2以上の整数である。）、スポット60の数をBとしたら、 $(A \times B)$ で表される数が固体撮像デバイス2に含まれたDG-Tr20の必要な最小限数である。スポット60同士が近接しすぎてわずかな揺れで接触してしまうことで異なるプローブDNA断片61が混入してしまわないように、隣接するスポット60間に、上面にスポット60が位置していないDG-Tr20を存在させ、光学的DNAセンサ100に $(A \times B)$ を越える数DG-Tr20を設けてもよい。

【0085】

本実施の形態では、第一実施形態の場合と同様に、固体撮像デバイス2の表面にスポット60、60、…が配列されて固定されているため、DNA読取装置70にレンズや顕微鏡等の光学系を設けなくても済み、DNA読取装置70の小型化を図ることができる。

また、サンプルDNA断片に結合したスポット60から発する光が弱いと、一つのDG-Tr20では光強度を十分に検知できない恐れもあるが、一つのスポット60に対して2個以上のDG-Tr20が対応して、一つのスポット60から発した光を2個以上のDG-Tr20で受光するから、光強度を確実に検知することができる。ここで一つのスポット60に対応する複数のDG-Tr20全

てにより算出された光情報データを加算して塩基配列同定の基準としてもよく、一つのスポット 60 に対応する複数の DG-Tr 20 の中で最大の光量を検知した一つの DG-Tr 20 の光情報データのみを塩基塩基配列同定の基準としてもよい。また、ソースドレイン間等に欠陥のある DG-Tr 20 が存在し、実際には蛍光を発していないにもかかわらず、ドレイン電流が流れてしまい、リード期間のドレインライン 43 の電圧が下がってしまい、蛍光を発したとみなしてしまう場合があるので、一つのスポット 60 に対応する複数の DG-Tr 20 の中で最大の光量を検知した一つの DG-Tr 20 の光情報データを外して残りの DG-Tr 20 の光情報データから同定してもよい。同様にトップゲートドレイン間等に欠陥のある DG-Tr 20 が存在し、実際には蛍光を発しているにもかかわらず、ドレイン電流が流れないためにリード期間のドレインライン 43 の電圧が下がらず、蛍光を発していないとみなしてしまう場合があるので、一つのスポット 60 に対応する複数の DG-Tr 20 の中で最小の光量を検知した一つの DG-Tr 20 の光情報データを外して残りの DG-Tr 20 の光情報データから同定してもよい。また上記のことを考慮して、一つのスポット 60 に対応する複数の DG-Tr 20 の中で、最大の光量を検知した一つの DG-Tr 20 の光情報データ及び最小の光量を検知した一つの DG-Tr 20 の光情報データを外して残りの DG-Tr 20 の光情報データから同定してもよい。このように複数の DG-Tr 20 で補償することで種類の塩基配列を同定させることから、仮にその中で DG-Tr 20 に欠陥のあるものが存在しても、残りの正常に動作できる DG-Tr 20 から光情報データを採用することができるので精確に読み取ることができる。

【0086】

本発明は、上記各実施の形態に限定されることなく、本発明の趣旨を逸脱しない範囲において、種々の改良並びに設計の変更を行っても良い。

例えば、スポット 60, 60, ... がオーバーコート層 33 に直接固定されているが、導電体層 32 上にオーバーコート層 33 を成膜しないで導電体層 32 にスポット 60, 60, ... を直接固定しても良いし、更には保護絶縁層 31 上に導電体層 32 及びオーバーコート層 33 を成膜しないで保護絶縁層 31 にスポット 6

0, 60, ...を固定しても良いし、保護絶縁層 31 上に導電体層 32 ではなくオーバーコート層 33 を成膜してオーバーコート層 33 にスポット 60, 60, ...を固定しても良い。

【0087】

また上記各実施形態では、導電体層 32 に正電圧を印加をしたが、固体撮像デバイス 2 の製造時から DNA 読み取り時に至るまでに発生する静電気から DG- $\text{Tr}20$, 20, ...や DG- $\text{Tr}20$ に接続されているトップゲートドライバ 11, ボトムゲートドライバ 12, ドレインドライバ 13 及び駆動回路 10 を保護するように静電気よりも絶対値が小さい電圧、例えば 0 (V) に設定することで静電気放電用電極として機能するようにしてもよい。

【0088】

また、上記各実施形態では、DNA 読取装置 70 の光照射手段 71 が近接場による面発光した紫外線を励起光として照射しているが、この励起光を所定方向から入射されたエヴァネッセント光としてもよい。この場合、紫外線は半導体膜 23 まで到達することなく遮滅してしまうので半導体膜 23 は紫外線により励起するものでも良い。

また、光源からの蛍光体励起光が出射面 71a で全反射しなくても良く、出射面 71a から光学的 DNA センサ 1 の表面に直接入射しても良い。この場合、出射面 71a から光学的 DNA センサ 1 の表面が近接していなくても良い。

【0089】

また、上記各実施形態では、DNA 読取装置 70 の光照射手段 71 が光学的 DNA センサ 1 の表面に向けて励起光を照射しているが、光学的 DNA センサ 1 の裏面側から裏面に向けて励起光を照射しても良い。この場合、ボトムゲート電極 21 が遮光性を有しているため、励起光が半導体膜 23 に直接入射することはない。

【0090】

また、上記各実施形態では、光電変換素子として DG- $\text{Tr}20$, 20, ...を用いた固体撮像デバイス 2 を例にして説明したが、光電変換素子としてフォトダイオードを用いた固体撮像デバイスに本発明を適用しても良い。フォトダイオード

ドを用いた固体撮像デバイスとしては、CCDイメージセンサ、CMOSイメージセンサがある。

【0091】

CCDイメージセンサにおいては、フォトダイオードが基板上にマトリクス状となって配列されており、それぞれのフォトダイオードの周囲には、フォトダイオードで光電変換された電気信号を転送するための垂直CCD、水平CCDが形成されている。また、上記固体撮像デバイス2と同様に、保護絶縁層が複数のフォトダイオードを被覆するように一面に成膜されており、保護絶縁層上に導電体層が一面に成膜されている。そして、オーバーコート膜を介して導電体層上に複数種のスポットが配列されているが、平面視して一つのフォトダイオードに一つのスポットが重なっているか、又は、隣り合った幾つかのフォトダイオードが一つの組を成すとともに平面視して一つのスポットに一つの組となった幾つかのフォトダイオードが重なっている。

【0092】

CMOSイメージセンサにおいては、フォトダイオードが基板上にマトリクス状となって配列されており、それぞれのフォトダイオードの周囲にはフォトダイオードで光電変換された電気信号を増幅するための画素回路が設けられている。また、上記固体撮像デバイス2と同様に、保護絶縁層が複数のフォトダイオードを被覆するように一面に成膜されており、保護絶縁層上に導電体層が一面に成膜されている。そして、オーバーコート膜を介して導電体層上に複数種のスポットが配列されているが、平面視して一つのフォトダイオードに一つのスポットが重なっているか、又は、隣り合った幾つかのフォトダイオードが一つの組を成すとともに平面視して一つのスポットに一つの組となった幾つかのフォトダイオードが重なっている。

【0093】

上記固体撮像デバイス2は、一つの画素につき一つのDG-TR20だけから構成されているため、一つの画素につきフォトダイオードとその周辺回路からなるCCDイメージセンサ及びCMOSイメージセンサに比較すると、構造が簡略化されている。従って、上記固体撮像デバイス2はCCDイメージセンサ及びC

MOSイメージセンサと比較して画素を高密度に配列することができ、スポット 60, 60, ...も高密度に配列することができる。

【0094】

上記各実施形態では、マザー基板 35 を固体撮像デバイス 2 ごとに切断していたが、DNA 読取装置 70 に複数の固体撮像デバイス 2 に対応したトップゲートドライバ 11, ボトムゲートドライバ 12、ドレインドライバ 13 及び駆動回路 10 を設けることにより複数の固体撮像デバイス 2 から一括して DNA 読取りを行うようにしてもよい。

【0095】

また上記各実施形態では、サンプル DNA 断片を含有した溶液を塗布した光学的 DNA センサ 1 を DNA 読取装置 70 にセッティング後に行くと、トップゲートライン 44, 44, ... がトップゲートドライバ 11 の端子にそれぞれ接続させ、ボトムゲートライン 41, 41, ... がボトムゲートドライバ 12 の端子に接続させ、ドレインライン 43, 43, ... がドレインドライバ 13 の端子にそれぞれ接続させていたが、サンプル DNA 断片を含有した溶液を光学的 DNA センサ 1 に塗布する前に予めトップゲートライン 44, 44, ... がトップゲートドライバ 11 の端子にそれぞれ接続させ、ボトムゲートライン 41, 41, ... がボトムゲートドライバ 12 の端子に接続させ、ドレインライン 43, 43, ... がドレインドライバ 13 の端子にそれぞれ接続させていてもよい。

【0096】

また、上記各実施形態では、DG-Tr20 は紫外線に十分に励起せず、可視光に十分に励起するように設定されているが、短波長可視光に十分に励起せず、長波長可視光に十分に励起するように設定してもよい。これに合わせて、蛍光物質も短波長可視光を吸収して長波長可視光を発するものを選択することができる。

【0097】

また、上記各実施形態で形成されるスポット 60, 60, ... は、インクジェット方式により細かい液滴として固体撮像デバイス 2 の表面の所定の位置に形成されてもよい。

【0098】

【発明の効果】

請求項 1 に記載の発明によれば、レンズや顕微鏡が無くとも固体撮像デバイスで鮮明な像を撮像することができ、更に走査機構が無くとも二次元的な像を撮像することができるため、本発明の光学的 DNA センサを DNA 読取装置に用いられ、DNA 読取装置にレンズ、顕微鏡、走査機構を設けなくても済み、DNA 読取装置を従来に比較して小型化することができる。また、プローブ DNA 断片から発した光が殆ど減衰せずに固体撮像デバイスの表面に入射するから、固体撮像デバイスの感度が高くなっても済む。

請求項 2 及び 3 に記載の発明によれば、プローブ DNA 断片間でも光強度を検知することがないため、固体撮像デバイスで撮像された像はノイズの無い像であり、プローブ DNA 断片が配置されていない部分の光強度データが含まれていない。

請求項 4 に記載の発明によれば、光電変換素子だけで画素における電気信号のスイッチング等を行えるので、光電変換素子を高密度に配列することができ、プローブ DNA 断片も高密度に配列することができる。

請求項 5 に記載の発明によれば、プローブ DNA 断片が配列されている部分を固体撮像デバイスに結像するためのレンズや顕微鏡を DNA 読取装置に設ける必要がないから、DNA 読取装置を小型化することができる。

請求項 6 ～ 8 に記載の発明は、請求項 5 に記載の発明と同様の効果を奏する。

請求項 9 に記載の発明によれば、プローブ DNA 断片から発した光が殆ど減衰せずに光電変換素子に入射するから、光電変換素子の感度が高くなるとも、相補性を有した DNA 断片から発した光の強度と相補性を有しない DNA 断片から発した光の強度との差を認識することができる。そのため、サンプル DNA 断片の同定が容易になる。

請求項 10 に記載の発明によれば、静電気によってプローブ DNA 断片が固体撮像デバイスの表面に引き寄せられて、プローブ DNA 断片を固体撮像デバイスの表面に固定しやすくなる。

【図面の簡単な説明】**【図 1】**

本発明が適用された光学的DNAセンサを示した斜視図である。

【図2】

上記光学的DNAセンサを示した平面図である。

【図3】

図2のI-I破断線で破断して示した断面図である。

【図4】

図4(a)は上記光学的DNAセンサに備わる固体撮像デバイスの一つの画素を示した平面図であり、図4(b)はII-II破断線で破断して示した断面図である。

【図5】

上記光学的DNAセンサを用いたDNA読取装置の回路構成を示した図面である。

【図6】

上記DNA読取装置に上記光学的DNAセンサをセッティングした場合の形態を示した図面である。

【図7】

複数の固体撮像デバイスからなるマザー基板を示した斜視図である。

【図8】

上記固体撮像デバイスのドライバによって出力される電気信号のレベルの推移を示したタイミングチャートである。

【図9】

上記光学的DNAセンサとは別の光学的DNAセンサを示した平面図である。

【図10】

図9のIII-III破断線で破断して示した断面図である。

【符号の説明】

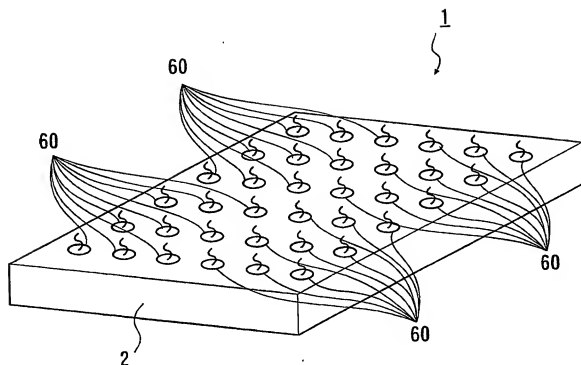
- 1 光学的DNAセンサ
- 2 固体撮像デバイス
- 10 駆動回路(駆動手段)
- 11 トップゲートドライバ(駆動手段)

- 12 ボトムゲートドライバ (駆動手段)
- 13 ドレインドライバ (駆動手段)
- 20 ダブルゲート型電界効果トランジスタ (光電変換素子)
- 23 半導体膜
- 31 保護絶縁層 (透明層)
- 32 導電体層 (透明層)
- 60 スポット (プローブDNA断片)
- 70 DNA読取装置
- 71 光照射手段

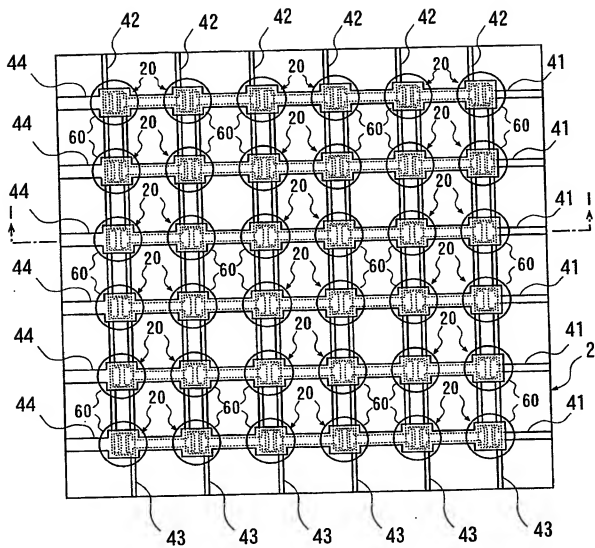
【書類名】

図面

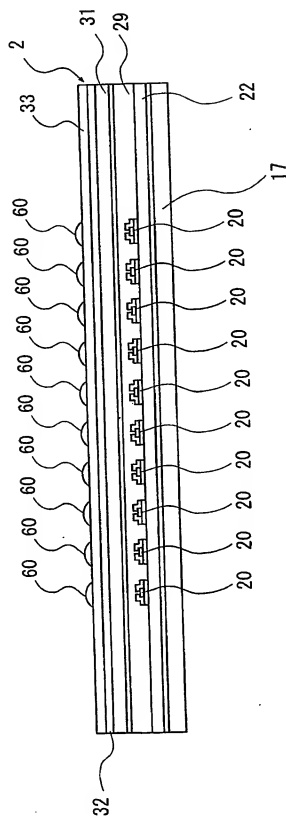
【図 1】



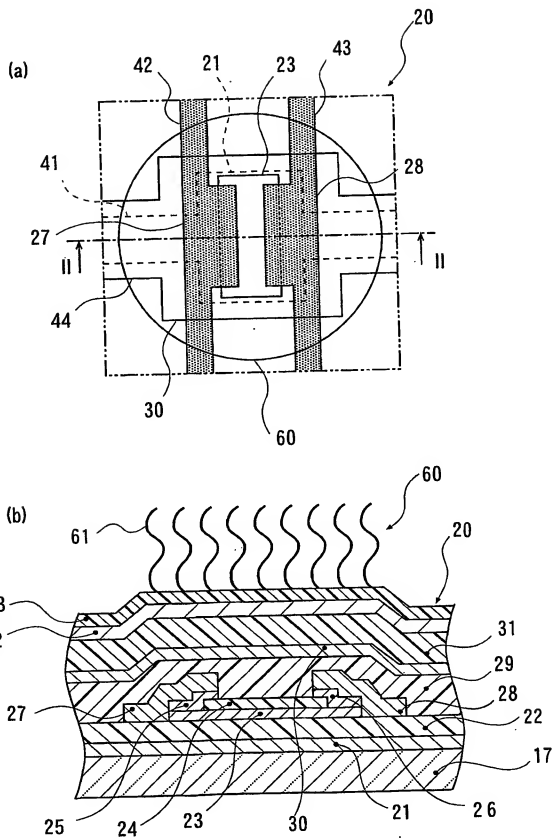
【図 2】



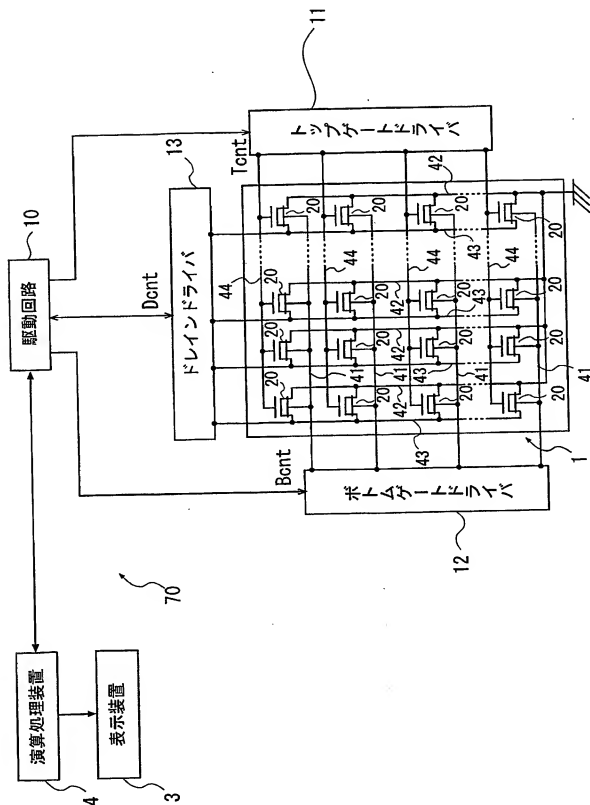
【図 3】



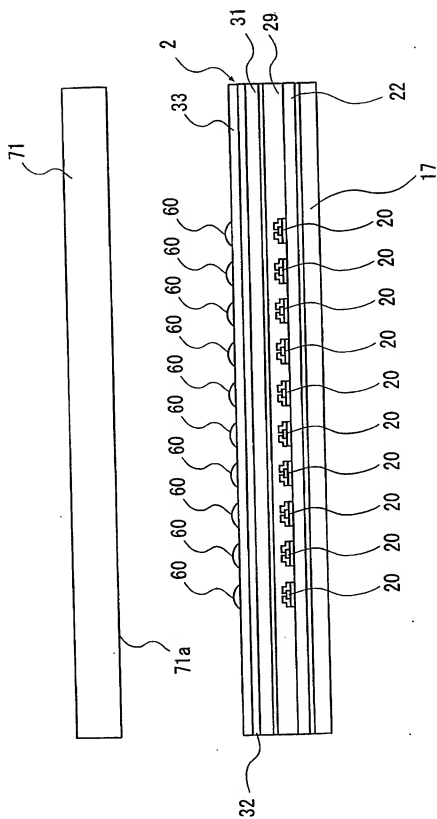
【図 4】



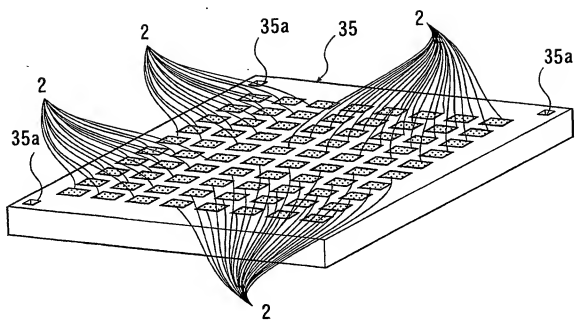
【図5】



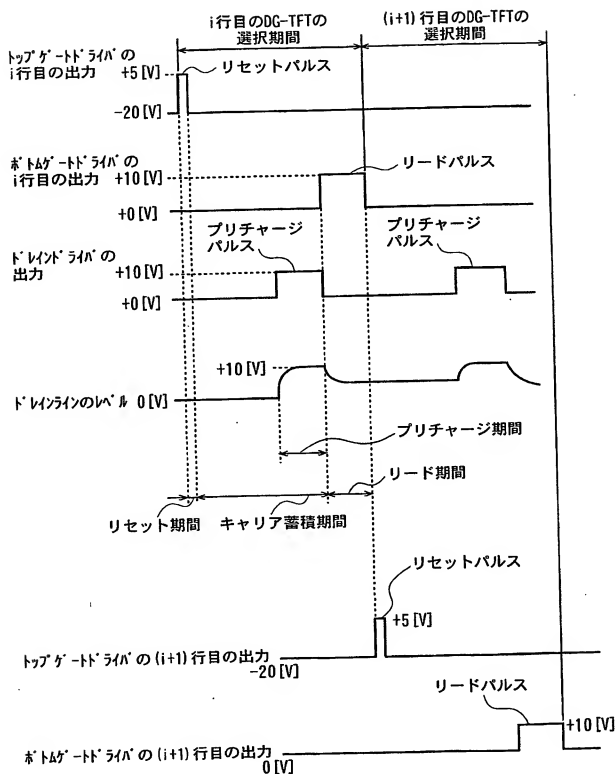
【図6】



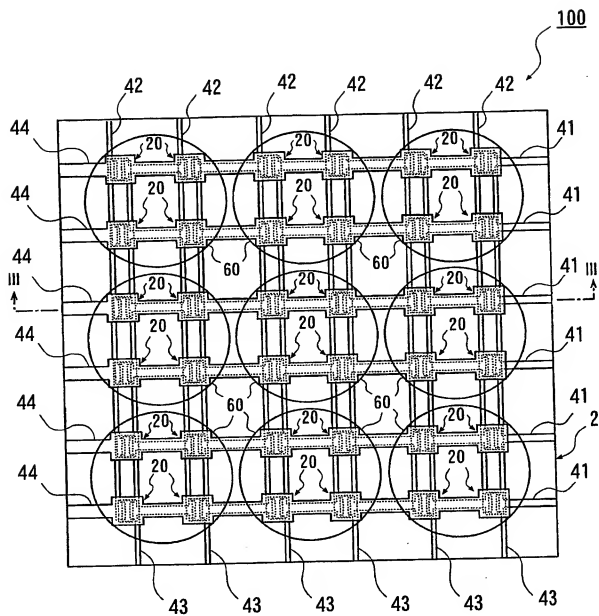
【図 7】



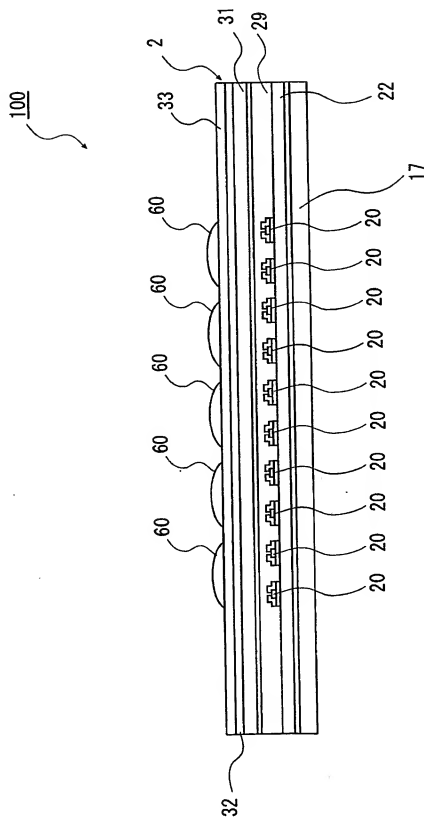
【図 8】



【図 9】



【図10】



【書類名】

要約書

【要約】

【課題】 低感度であっても蛍光を検知することができ、DNA読取装置を小型化することができるようにすること。

【解決手段】 光学的DNAセンサ1は、固体撮像デバイス2と、固体撮像デバイス2の表面に固定された複数種のスポット60とを備える。固体撮像デバイス2は、透明基板17上に複数のDG-Tr20がマトリクス状に配列されてなる。複数のDG-Tr20は、保護絶縁層31及び導電体層32によって被覆されている。スポット60は既知のヌクレオチド配列を有したプローブDNA断片が多数集まった群集であり、一つのスポット60に含まれる多数のプローブDNA断片は互いに同じヌクレオチド配列を有する。プローブDNA断片のヌクレオチド配列は、スポット60ごとに異なっている。スポット60はDG-Tr20に対応して固定されている。

【選択図】

図2

特願 2002-374695

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000001443]

1. 変更年月日

1998年 1月 9日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都渋谷区本町1丁目6番2号

氏 名

カシオ計算機株式会社